

A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása

Magyar konszenzusajánlás

Érvényes: 2017. szeptember 22-től

Hunyady Béla dr.^{1, 2} ■ Gerlei Zsuzsanna dr.³ ■ Gervain Judit dr.⁴
Horváth Gábor dr.⁵ ■ Lengyel Gabriella dr.⁶ ■ Pár Alajos dr.²
Péter Zoltán dr.⁶ ■ Rókusz László dr.⁷ ■ Schneider Ferenc dr.⁸
Szalay Ferenc dr.⁹ ■ Tornai István dr.¹⁰ ■ Werling Klára dr.⁶
Makara Mihály dr.¹¹

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

⁴Szent György Egyetemi Oktató Kórház,

I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

⁵Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés,

Budapest és Budai Hepatológiai Centrum, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁷MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

⁸Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológiai Osztály, Szombathely

⁹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

¹⁰Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,

Belgyógyászati Intézet, Debrecen

¹¹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

A hepatitis C-vírus-fertőzés kezelése a rendelkezésre álló gyógyszereken és finanszírozási lehetőségeken alapuló, fél-évenként megújított hazai konszenzusajánlás alapján, átláthatóságot biztosító szervezeti körülmények között zajlik Magyarországon. Ebben az aktualizált ajánlásban új, speciális szempontok jelennek meg, egyebek között a szűrés, a diagnosztika, a legújabban elfogadott terápiák és allokációjuk vonatkozásában. A kezelés indikációja (ellenjavallat hiányában) a víruszaporodás és az ezzel kapcsolatos májsejtkárosodás és/vagy fibrosis kimutatásán alapul, amelyre a nem invazív (elastográfiás vagy biokémiai) fibrosismeghatározási módszerek kerültek előtérbe. A betegség kezelésére interferonalapú és interferonmentes kombinációk állnak rendelkezésre. Az alacsonyabb hatékonyság és az ismert (és gyakran súlyos) mellékhatások miatt a szakma képviselői nem értenek egyet a kötelező elsődleges interferonalapú kezeléssel – ugyanakkor azt enyhe betegség esetén a korábban nem kezelt betegeknek opcionálisan választható kezelésnek tekintik. A kezelésbe vonás sorrendjét a fibrosis stádiumán alapuló prioritási pontrendszer határozza meg, amely figyelembe veszi a májelégtelenséget vagy az egyéb komplikációkat, illetve ezek közvetlen veszélyét, a máj-károsodás aktivitását és progresszióját, az átvitel kockázatát, valamint más meghatározott speciális szempontokat is. A kezelést végzők, a finanszírozó Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő és a betegszervezetek konszenzusával a betegcsoportonként választható gyógyszereket azok költséghatékonysága határozza meg, az egy vírusmentessé vált betegre jutó gyógyszerköltség és a vírusmentessé nem vált betegek fordítandó várható többletköltség mérlegelésével. Szakmai szempontból előnyt élveznek az interferonmentes kezelések, valamint a rövidebb ideig tartó, biztonságosabb terápiák.

Orv Hetil. 2018; 159(Suppl 1): 3–23.

Kulcsszavak: direkt ható antivirális szer, genotípus, hepatitis C-vírus, interferon, májrák, májzsugor, polimerázgátló, proteázgátló, replikációskomplex-gátló, vírushepatitis

Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease

National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017

The treatment of hepatitis C is based on a national consensus guideline updated six-monthly according to local availability and affordability of approved therapies through a transparent allocation system in Hungary. This updated guideline incorporates some special new aspects, including recommendations for screening, diagnostics, use and allocation of novel direct acting antiviral agents. The indication of therapy in patients with no contraindication is based on the demonstration of viral replication with consequent inflammation and/or fibrosis in the liver. Non-invasive methods (elastographies and biochemical methods) are preferred for liver fibrosis staging. The budget allocated for these patients is limited. Interferon-based or interferon-free therapies are available for the treatment. Due to their limited success rate as well as to their (sometimes severe) side-effects, the mandatory use of interferon-based therapies as first line treatment can not be accepted from the professional point of view. However, they can be used as optional therapy in treatment-naïve patients with mild disease. As of interferon-free therapies, priority is given to those with urgent need based on a pre-defined scoring system reflecting mainly the stage of the liver disease, but considering also additional factors, i.e., hepatic decompensation, other complications, activity and progression of liver disease, risk of transmission and other special issues. Approved treatments are restricted to the most cost-effective combinations based on the cost per sustained virological response value in different patient categories with consensus amongst treating physicians, the National Health Insurance Fund of Hungary and patients' organizations. Interferon-free treatments and shorter therapy durations are preferred.

Keywords: direct acting antiviral drug, genotype, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon, liver cirrhosis, polymerase inhibitor, protease inhibitor, replication complex inhibitor, viral hepatitis

Hunyady B, Gerlei Zs, Gervain J, Horváth G, Lengyel G, Pár A, Péter Z, Rókus L, Schneider F, Szalay F, Tornai I, Werling K, Makara M. [Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017]. *Orv Hetil.* 2018; 159(Suppl 1): 3–23.

Rövidítések

AASLD = (American Association for the Study of Liver Disease) Amerikai Májkutató Társaság; ABT2D = ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir; ABT3D = ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + daszabuvir; ALP = alkalikus foszfatáz; ALT (GPT) = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = hepatitis C-vírus elleni antitest; AST (GOT) = aszpartát-aminotranszferáz; CHC = (chronic hepatitis C) krónikus C-vírus-hepatitis; DCV = daklitaszvir; EASL = (European Association for the Study of the Liver) Európai Májkutató Társaság; EBR = elbaszvir; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; ELF = (enhanced liver fibrosis test) enhanced liver fibrosis teszt; G1–G7 = hepatitis C-vírus-genotípusok; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz; GLE = glecaprevir; GZR = grazoprevir; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HepReg = Hepatitis Regiszter adatbázis; IFN = interferon; LDV = ledipasvir; LOD = (limit of detection) detekciós küszöbérték; LS = (liver stiffness) májtömöttség; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; NS3/4A = proteáz; NS5A = replikációs komplex; NS5B = polimeráz; PCR (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; peg-IFN = pegilált interferon; PI = (protease-inhibitor) proteázgátló; PIB = pibrentasvir; PIX = Prioritási Index; RBV = ribavirin; RNS = ribonukleinsav; SMV = szimeprevir; SOF = szofosbuvir; SVR = (sustained virologic response) tartós vírusválasz; VEL = velpatasvir; VOX = voxilaprevir

1. BEVEZETÉS

Magyarországon körülbelül 50 000-re becsülhető a fertőzőképes, a hepatitis C-vírus (HCV) ribonukleinsavat (RNS-t) hordozó egyének száma. Többségük 1993 előtti transzfúzióval vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződött meg (a vérkészítmények HCV-szűrése 1992. júniusban kezdődött hazánkban) [1]. Újabban az intravénás vagy felszippantható kábítószeres használata és/vagy egyes szexuális magatartások tekinthetők fő átviteli útnak [2]. Epidemiológiai és kezelési adatok alapján hazánkban körülbelül 95%-ban a peg-IFN + RBV kezelésre rosszul reagáló 1-es genotípus (G1) mutatható ki [3].

A fertőzés időben történő felfedezése és eliminálása a beteg szempontjából az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májzsugor, a májrák és egyéb szövődmények megelőzését, a betegségmentes és teljes várható élettartam meghosszabbodását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását és egyszeri, definiált ideig tartó kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény jelentős csökkenését eredményezi [4].

Hazánkban a kivizsgálás és a kezelés a készítmények alkalmazási előírásain [5–20] és nemzetközi ajánlásokon [21–23] alapuló egységes szakmai szempontok, félévenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint, hepatológiai centrumokban történik [24]. A kezelés iránti kérelmeket országosan a szakmai szervezetek által erre delegált bizottság (Hepatitis Terápiás Bizottság) bírálja el. A kezelést nevesített gasztroenterológus, gyermek-gasztroenterológus, infektológus és trópusibetegség-szakorvosok az érvényes szakmai ajánlás alapján, a kezelésre vonatkozó finanszírozási szabályok betartásával végzik. A centrumok és a felíró orvosok listáját a bizottság előterjesztése és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia, valamint Infektológia Tagozatainak javaslata szerint az illetékes hatóságok rendszeresen aktualizálják.

A betegek kezelésének elbírálására és követésére a szakmai szervezetek országosan egységes adatbázist, Hepatitis Regisztert (HepReg, www.hepreg.hu) hoztak létre, melynek funkciója később kibővült a várólista, valamint a kezelésre használt gyógyszerek allokációjának adminisztrálásával, továbbá a fertőzöttek regisztrálási lehetőségével is. Az adatbázis biztonságos szerverten, egyéni hozzáféréssel üzemel. Az internetes oldalon elérhető és letölthető az érvényes kezelési ajánlás, a kezelésre vonatkozó betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat sablonja és az úgynevezett Prioritási Index formula is (lásd később). Az adatbázis tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója. Az adatbázist a kezelőorvosok, az ellátásban részt vevő gyógyszerárak gyógyszerészei, a Bizottság és a NEAK közösen használják. A rendszerbe a virológiai és az elasztográfias leleteket a vizsgálatokat végzők, vagy a kezelőorvosok töltik fel.

A HCV kezelésére forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítményeket az 1. táblázat mutatja be. A 2003 óta rendelkezésre álló peg-IFN + RBV kezelés eredményessége (SVR) a hazánkban domináló G1-es genotípus esetén a *korábban nem kezelt* betegek körében 40–45%, de előrehaladott fibrosis esetén csak 20–25%, a korábban sikertelenül kezeltknél pedig csak 5–21% [5–10]. A 2011 után elérhetővé vált PI-k (*boceprevir, telaprevir*, majd *szimeprevir*) hozzáadásával a tartós vírusmentesség elérésének esélye növekedett, de jelentősen elmarad a 2013 és 2016 között törzskönyvezett IFN-mentes (NS3/4A-proteáz-gátló, NS5B-polimeráz-gátló és/vagy NS5A replikációs-komplex-gátló) kombinációk hatékonyságától [11–20]. A peg-IFN + RBV kombinációt Magyarországon anyagi megfontolásokból továbbra is használjuk – a nemzetközi ajánlások szerint ugyanakkor az IFN-ek további használata csak olyan esetekben lehet indokolt, amikor a hatékonyabb IFN-mentes kezelések nem érhetőek el [21–23]. A peg-IFN + RBV + PI terápia kikerültek a hazai gyakorlatból, így törlésre kerültek ebből az ajánlásból.

Az itt közölt ajánlás a legutóbbi, 2017-ben megjelentetett változat [25] 2017. március 24-én, majd 2017. szeptember 22-én szakmai konszenzussal elfogadott

1. táblázat | Az ajánlásban szereplő, a hepatitis C kezelésére forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, hazánkban elérhető vagy várhatóan elérhetővé váló antivirális szerek

Pegiláltinterferon-alfa-2a [†]		
Direkt ható antivirális szerek [#]		
Proteázgátlók	Polimerázgátlók	NS5A-gátlók
Paritaprevir/r ¹	Daszabuvir	Ombitaszvir ¹
	Szofoszbuvir ²	Ledipaszvir ³
Grazoprevir ⁴		Elbaszvir ⁴
	Szofoszbuvir ²	Velpataszvir ⁵
Glecaprevir ⁶		Pibrentaszvir ⁶
Voxilaprevir ⁷	Szofoszbuvir ²	Velpataszvir ⁷
Ribavirin		

 Támogatott  Támogatása várható

[†]Csak első kezelésként adható arra alkalmas beteg esetében.

¹Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir (/r) fix dózisu kombinációban.

²Szofoszbuvir ribavirinnel kombinálva vagy más kombinációban.

³Szofoszbuvir/ledipaszvir fix dózisu kombinációban.

⁴Grazoprevir/elbaszvir fix dózisu kombinációban.

⁵Szofoszbuvir/velpataszvir fix dózisu kombinációban.

⁶Glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisu kombinációban.

⁷Szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir fix dózisu kombinációban.

NS5A-gátló = a hepatitis C-vírus replikációs komplexének gátlója.

módosítása, a kezelésben részt vevő kollégák javaslatai és többségi véleménye, az új kezelési lehetőségekről elérhető legfrissebb közlemények, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások és a finanszírozási korlátok figyelembevételével. Az ajánlás közzétételével egy időben indokolt a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelet 6. § 5. mellékletének módosítása [26].

A szakmai ajánlásban az alkalmazási előírásoktól és/vagy nemzetközi ajánlásoktól eltérő vagy ezeket kiegészítő esetekben tüntetjük fel a hivatkozásokat. Az itt leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az érvényes alkalmazási előírásokban foglaltak betartása alól!

2. DEFINÍCIÓK

- Cirrhosis:** Az ajánlás szempontjából cirrhotikusnak tekintjük és ennek megfelelően kezeljük, valamint követjük mindazokat, akiknél a szövettani vizsgálat 1) Metavir vagy Knodell F3–F4-es, vagy Ishak F4–F5–F6-os stádiumot, vagy 2) bármely nem invazív vizsgálmódszer ezekkel ekvivalens stádiumot igazol, vagy 3) a krónikus májbetegség dekompenzált stádiuma állapítható meg (Child–Pugh szerinti B vagy C).
- Dekompenzált májcirrhosis:** A Child–Pugh-osztályozás szerinti B- vagy C-stádiumú májcirrhosis. A kezelésre jogosultság szempontjából K-vitamin-antagonistát szedő beteg esetében az INR, Gilbert-kór vagy hemolízis esetén a bilirubinérték – a tényleges érték megadása és ezen körülmény jelzése mellett – 1-nek minősül.

- c) **Detekciós küszöbérték (LOD: limit of detection):** A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke. A HCV kezelése során elvárás a 15 NE/ml-nél nem magasabb detekciós küszöbértékű *real-time* polimeráz-láncreakció (rt-PCR) módszer alkalmazása.
- d) **Direkt ható antivirális szerek (DAA: direct acting antivirals):** a HCV szaporodásának egyes fázisaira ható vegyületek. Az ajánlásban szereplő csoportjai: proteázgátlók (**PI, NS3/4A**), replikációs komplex-gátlók (**NS5A**), polimerázgátlók (**NS5B**).
- e) **Hepatitis Regiszter (HepReg, www.hepreg.hu):** a szakmai szervezetek által létrehozott, a NEAK gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV (és az IFN-kezelésben részesülő hepatitis B-vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására és követésére létrehozott, internetalapú adatbázis. Az adatbázist az erre létrehozott Hepatitis Terápiás Bizottság működteti. A HepReg-ben tárolt adatok tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója.
- f) **Hepatitis Terápiás Bizottság (Bizottság):** A krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza.
- g) **Interferon (IFN)-alkalmatlanság:** IFN-ellenjavallat vagy IFN-intolerancia, vagy az IFN-alapú kezelési lehetőségek kimerülése.
- h) **IFN-intolerancia:** Korábbi IFN-alapú kezelés során, azzal összefüggésben kialakult, a kezelés felfüggesztéséhez vezető, IFN ismételt adása esetén potenciálisan újra kialakuló súlyos mellékhatás.
- i) **Krónikus C-vírus-hepatitis (CHC: chronic hepatitis C):** A hepatitis C-vírus-fertőzés talaján kialakult idült májgyulladás. A diagnózis felállításának feltételei: 1) feltételezetten vagy igazoltan 6 hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzés, 2) kimutatható HCV-RNS, 3) májkárosodás igazolása emelkedett GPT (ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy nem invazív vizsgálómódszer és/vagy hepaticus dekompenzáció alapján.
- j) **Nullreagáló beteg:** peg-IFN + RBV kezelés során a HCV-RNS-szint csökkenése a kezelés előttihez képest 1) négy hét után nem éri el az 1 log₁₀ mértéket (nem csökkent legalább 1/10-ed részére), vagy 2) 12 hét után nem éri el a 2 log₁₀ mértéket (nem csökkent legalább 1/100-ad részére).
- k) **peg-IFN + RBV kezeléssel sikertelenül kezelt beteg:** Mindazok, akik peg-IFN + RBV kezelés hatására nem váltak véglegesen vírusmentessé, vagy súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.
- l) **Prioritási Index (PIX):** a májfibrosis mértékén alapuló, a májkárosodás súlyosságát és szövődményeit, a betegség aktivitását, progresszióját, az átvitel veszélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag elfogadott sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- m) **Proteázgátló (PI-) kezeléssel sikertelenül kezelt beteg:** Mindazok, akik peg-IFN + RBV plusz *boceprevir* vagy *telaprevir* vagy *szimeprevir* kezeléssel nem váltak vírusmentessé, vagy súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.
- n) **Relabáló beteg:** A kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutathatóvá válik. Klinikailag nem mindig különíthető el a re-infekciótól.
- o) **STOP-szabály:** A peg-IFN ± RBV ± PI kezelés korai befejezése nem megfelelő vírusválasz vagy vírusátörés miatt.
- p) **Tartós vírusválasz (SVR: sustained virologic response):** A kezelés befejezését követően legalább 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki (SVR₁₂). Vizsgálatára a finanszírozó által meghatározott időpontban, jelenleg a terápia befejezését követően 24 héttel kerül sor (SVR₂₄).
- q) **Terápiainav beteg:** Mindazok, akik 1) soha nem részesültek IFN-alapú kezelésben, vagy 2) csak nem pegilált IFN ± RBV kezelésben részesültek.
- r) **Vírusátörés (BT: breakthrough):** A kezelés során 1) a HCV-RNS kimutathatatlanná válik, de később, még a kezelés során ismét kimutatható lesz, vagy 2) mennyisége a korábbihoz képest legalább 1 log₁₀ mértékben nő. Leggyakoribb oka vírusrezisztencia kialakulása.
- s) **Vírusrezisztencia (VR), rezisztenciaasszociált vírusvariáns (RAV), rezisztenciaasszociált szubsztitúció (RAS):** A DAA-ra nem érzékeny HCV-törzsek >10%-os gyakoriságú kimutathatósága a kezelés megkezdése előtt (kiinduló rezisztencia), vagy kimutathatóvá válása a DAA-kezelés alatt/után (terápia-asszociált rezisztencia). A DAA-kezelés sikertelenségekor a RAV/RAS pontos meghatározás nem kötelező, de célszerű (amennyiben elérhető).

3. AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI

- A1.** Májbetegség esetén és/vagy HCV szempontjából magas kockázatú személyeknél (2. táblázat) a HCV-fertőzöttség vizsgálata szükséges. Amennyiben a szűrt személy anti-HCV-vizsgálata kétes eredményű vagy pozitív, és a fertőzés igazolódása esetén a beteg antivirális kezelése szükséges és lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.
- A2.** Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket.
- A3.** Amennyiben nem ellenjavallt, HCV-core-antigén- vagy HCV-RNS-vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén antivirális kezelés indokolt.

- A4.** A HCV-kezelés megkezdése előtt vagy alatt, valamint kezelés hiányában is a hepatitis A- és hepatitis B-fogékonyág tisztázása, a fogékonyak vakcinálása indokolt.
- A5.** A gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések engedélyhez kötöttek. A kezelések szakmai jóváhagyását és felügyeletét a szakmai szervezetek által delegált *Hepatitis Terápiás Bizottság* (a továbbiakban: Bizottság) végzi, amelynek összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.
- A6.** A kezelések kérvényezése, nyilvántartása és engedélyezése az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (*HepReg*, www.hepreg.hu) internetalapú rendszerben történik. A kezelés regisztrálása a HepReg-ben csakúgy, mint az ajánlásban szereplő egyéb szempontok betartása a nem gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések esetében is indokolt.
- A7.** A kezelés megkezdése előtt minden olyan beteg esetében, akinél HCV-RNS kimutatható, a genotípus nem ismert, és a beteg kezelése szükségessé válhat, a genotípus és altípus meghatározása indokolt. IFN-mentes kezelés csak a genotípus ismeretében kezdhető, de kezelési kérelem benyújtható, elbírálnak és engedélyezhető a genotípus ismerete nélkül is. Ilyen esetben a kezelés megkezdéséig a tárolt mintából a genotípus (és amennyiben a szakmai ajánlás előírja, a kezelés előtti rezisztenciaasszociált variánsok) pótlólagos meghatározása szükséges. A genotípus ismerete indokolt IFN-alapú kezelés előtt is, de – finanszírozási okból – a meghatározás csak akkor kötelező, amennyiben az a kezelés módját vagy időtartamát befolyásolja.
- A8.** A betegség kezelésére interferonalapú és interferonmentes kombinációk állnak rendelkezésre. Kizárólag szakmai szempontok alapján hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi kezelésre szoruló beteg esetében egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések – beleértve a terápiainv betegeket is. Ezért a szakma képviselői nem értenek egyet a kötelező elsődleges interferonalapú (peg-IFN + RBV) kezeléssel. Ennek hangsúlyozása mellett ez az ajánlás a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a leg súlyosabb állapotú betegek mielőbbi és a lehető legnagyobb számú beteg tartós vírusmentességének elérését célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.
- A9.** Mindaddig, amíg azt költséghatékonysági megfontolások indokoltá teszik, a korábban nem kezelt betegeknél enyhe betegség (F0–F2-es fibrosztádium) vagy igazoltan <10 éve fennálló fertőzöttség esetén opcionálisan a peg-IFN + RBV kezelés is választható. Ehhez a Prioritási Indextől függetlenül korlátlan és azonnali a hozzáférés.
- A10.** Amennyiben az IFN-alapú kezelés ellenjavallt vagy fokozott veszélyt jelenthetne a beteg számára, illetve negatív prediktor(ok) miatt hatékonysága várhatóan csekély volna, szakmai szempontból csak IFN-mentes kombináció támogatható.
- A11.** Szakmai konszenzus alapján az IFN-mentes terápiára jogosultak kezelésbe vonásának sorrendjét az úgynevezett *Prioritási Index (PIX)* határozza meg (lásd definíciók). Amíg ez finanszírozási szempontok miatt szükséges, az IFN-mentes kezelésre váró betegek nyilvántartása a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon a PIX-en alapuló kezelési *várólistán* történik, a várólistákra vonatkozó rendeletnek megfelelően. Elérhető a www.hepreg.hu honlapon.
- A12.** Az IFN-mentes kezelések elkülönített elbírálása mindaddig érvényes, amíg az adott betegcsoportban az azonnali hozzájutást az IFN-mentes kezeléshez a rendelkezésre álló terápiás keret nem teszi lehetővé.
- A13.** Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a peg-IFN + RBV terápia során a kezelés alatti víruskinetika követése, a *STOP-szabályok* (lásd definíciók) maradéktalan betartása kiemelt fontosságú. A STOP-szabályok betarthatóságának feltétele az előírt időpontokban, megfelelően érzékeny módszerrel, 14 napos időablakon belül elvégzett PCR-vizsgálat.
- A14.** A peg-IFN + RBV + PI (boceprevir/telaprevir/simeprevir) kombinációk használata szakmai és gazdasági szempontból nem indokolt, így az ajánlásban nem szerepelnek.
- A15.** A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség (SVR) megállapítására a kezelést követően legalább 12 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Amennyiben ekkor a HCV-RNS nem detektálható, a beteg a HCV-fertőzéstől gyógyultnak tekinthető (SVR), amiről írásos szakvélemény kiállítása szükséges. Amennyiben a kezelés befejezését követően legalább 12 héttel HCV-RNS mennyisége a LOD-érték alatti (általában <15 IU/ml, de nem negatív), 12 hét múlva ismételt HCV-RNS-vizsgálat végzendő az SVR megítélésére. A továbbiakban HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jel, illetve speciális epidemiológiai indok esetén indokolt.
- A16.** Kevert genotípusú HCV-fertőzés esetén valamennyi genotípusban hatékony kombináció alkalmazandó, a kezelés a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően történik.

A17. Több lehetséges kezelési alternatíva esetén a költséghatékonysági és biztonságossági szempontok figyelembevételével előnyben részesítendő az IFN-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú kombinációk.

A18. A NEAK által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszer-ártámogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a mindenkor érvényes finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhetők és rendelhetők. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak akkor lehetséges, ha a rendelni kívánt készítmények ártöbblete vagy a kezelés teljes költsége a fenti kereten kívüli forrásból biztosítható. A szakma javaslata, hogy ilyen esetben a NEAK az eljárásrend szerint engedélyezhető készítmények költségének megfelelő összegű ártámogatást biztosítson a beteg számára.

A19. Az engedélyezhető kombinációkra vonatkozó algoritmusokat az SVR eléréséhez szükséges gyógyszerköltségek – beleértve a sikertelen kezelés esetén várható további antivirális kezelés(ek) költségeit is – figyelembevételével a Bizottság a NEAK-kal együttműködve határozza meg, és a www.hepreg.hu honlapon hozza nyilvánosságra. Ezek változásáról a Bizottság a kezelőorvosokat és az illetékes hatóságokat elektronikus levél útján értesíti.

A20. Az egyes készítmények alkalmazását a kezelőorvos az alkalmazási előírásokban leírtak szerint köteles végezni. A jelen ajánlás a gyakorlati megvalósítást segítő kiemeléseket és – az indikációs kör és néhány speciális szempont vonatkozásában – kiegészítéseket tartalmaz.

4. SZŰRÉS, DIAGNOSZTIKA, A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA

4.1. Szűrés, rizikócsoportok

Májbetegség esetén és/vagy a HCV szempontjából magas kockázatúnak tekinthető személyeknél a HCV-fertőzés irányában szűrés szükséges. A szűrés célcsoportjait a 2. táblázat, míg a javasolt szűrési program lépcsőit a 3. táblázat mutatja be [23, 27].

Májbetegség esetén a fertőzöttség első vizsgálata az anti-HCV-ellenanyag kimutatásával végzendő. Amennyiben májbetegség nem ismert, a HCV-fertőzöttség kockázatának felmérésére validált kérdőív használata javasolt. Szűrőprogramok keretében az anti-HCV szerológiai vizsgálata mellett más, >95% szenzitivitású és specifitású diagnosztikai módszer is alkalmazható, illetve a validált kérdőíven alapuló kockázatbecsléssel kombinálható. Pozitív vagy kétes anti-HCV-eredmény esetén HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

2. táblázat | A hepatitis C-vírus-fertőzöttség rizikócsoportjai és szűrésének célcsoportjai Magyarországon

Jelenleg is szűrt csoportok	Jelenleg szisztematikusan nem szűrt magas kockázatú egyének/csoportok
Véradók	1993 előtt transfúzióban részesültek
Hemofiliások	Egészségügyi dolgozók
Dializáltak	Fegyveres testületek és mentőszolgálatok tagjai
Szerv/szövet donorok	Intravénás/felsőzippantható kábítószerrel valaha használtak
HBV- és/vagy HIV-fertőzöttek	Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézményben elhelyezettek, ott dolgozók
In vitro fertilizációs programban részt vevők	HCV-fertőzött anyák gyermekei
Szűrésre javasolt további csoportok	HCV-fertőzöttek szexuális partnerei (különösen homoszexuális férfiak)
Biológiai/immunszuppresszív kezelésben, kemoterápiában részesülők	Tetővaltak, piercingviselők (különösen nem megfelelő higiéniai körülmények között végzett beavatkozás esetén)
Terhes nők	Az 1945 és 1970 között születettek
HCV-fertőzöttel egy háztartásban élők	Magas fertőzöttségű területről bevándoroltak
	Validált kockázatbecslő kérdőív alapján magas kockázatúnak minősülő személyek

4.2. Diagnózis, indikáció

Amennyiben azt a beteg vállalja, valamennyi anti-HCV-pozitív egyénnél kivizsgálás és – a HCV-core-antigén jelenléte vagy a HCV-RNS kimutathatósága esetén – az antivirális kezelés mérlegelése szükséges. Amennyiben nem ellenjavallt, HCV-core-antigén- vagy HCV-RNS-vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén antivirális kezelés indokolt. Magyarországon az alkalmazási előírásokban szereplőkön kívül a kezelés ellenjavallatának tekintendő a feltételezhető vagy bizonyított adherenciaképtelenség a kezelőorvos vagy az adott szakterület szakorvosa szerint (például aktív kábítószer-használat/függőség, nem kontrollálható mentális zavar), valamint ha a várható élettartam nem májeredetű okból <1 év a HCV esetleges eradikálása esetén is (például rosszindulatú betegség, más kontrollálhatatlan végstádiumú betegség terápiás lehetőség nélkül).

4.2.1. Májbetegség igazolása

- Valamennyi igazolt HCV-fertőzöttnél a májbetegség aktivitásának, előrehaladottságának, valamint az esetleges extrahepaticus manifesztációknak és társbetegsége

Szűrés lépcső	A szűrés helye	A szűrés javasolt módja
1. Egészségügyi dolgozók	Üzemorvosi ellátás	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat*
2. Biztonsági erők, mentőalakulatok dolgozói	Üzemorvosi ellátás	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat
3. Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetekben elhelyezettek és ott dolgozók	Egészségügyi ellátásért felelős ellátó Üzemorvosi ellátás Szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat
4. Terhes nők	HBV-szűrést végző	Kérdőíves kockázatfelmérést követően egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat
5. Korcsoport szerinti lakossági szűrés	Háziorvosi ellátás	Jogositvány hosszabbításakor (vagy egyéb megjelenés kapcsán) kérdőíves kockázatfelmérést követően egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat, az 1945 és 1970 között születettek részére
6. Korábban vagy jelenleg kábítószer használók	Addiktológiai hálózat Büntetés-végrehajtási intézmények Szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat minden olyan ponton, ahol az érintettek találkoznak az egészségügyi vagy a szociális ellátórendszerrel
7. Homoszexuális férfiak	Nemibeteg-gonozók Urológiai ellátók Point-of-care szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat minden olyan ponton, ahol az érintettek találkoznak az egészségügyi ellátórendszerrel
8. Magas fertőzöttségű régiókból bevándorolt személyek	Egészségügyi ellátásért felelős ellátó Szűrőállomások	Egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat

*A 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 31. § (4) bekezdése szerint foglalkoztatási korlátozás alá esők részére a rendelet módosítását követően javasolt kötelező szűrővizsgálat.

geknek a vizsgálata indokolt, részben a kezelési prioritás meghatározása, részben pedig a kezelési mód és a követési stratégia megválasztása céljából – de ez a kezelés indikációjának nem feltétele.

- Igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzöttség esetén az aktív hepatitis fennállását a kezelés megkezdése előtti egyetlen emelkedett GPT/ALT érték is támogatja, de normális GPT/ALT érték sem zárja azt ki, ha a májbetegség szövettannal vagy más módszerrel igazolható (aktivitás és/vagy fibrosis).
- Májbiopsziát végzünk, ha azt a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammációjának és/vagy a fibrosis stádiumának meghatározására, differenciáldiagnosztikai vagy prognosztikus céllal, vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez.
- A fibrosis megítélése szempontjából a májbiopsziát validált nem invazív vizsgálmódszer helyettesítheti (például tranziens elasztográfia, Shear Wave elasztográfia, FibroMeter, FibroTest, ELF-teszt) (4. táblázat) [28–31].
- A fibrosis vizsgálatától el lehet tekinteni, ha a GPT egyértelműen emelkedett, a fertőződés időpontja 10 éven belüli, és a fizikális vizsgálat vagy egyéb adat nem utal előrehaladott májbetegségre.
- Klinikailag dekompenzált (Child–Pugh B- vagy C-súlyosságú) májcirrhosis esetén a fibrosis nem invazív vizsgálata ajánlott, de attól el is lehet tekinteni. Az utóbbi esetben a fibrosis stádiumaként Metavir F4-es stádium jelölhető meg a HepReg rendszerben. Technikailag a szövettani fibrosis stádiuma mezőbe F4-es stádium írható be.

- A májbetegség és a kezelhetőség pontosabb megítéléséhez teljes vérkép, GOT/AST, GGT, ALP, szérumalbumin, -bilirubin, -protrombin, vesefunkciók (kreatinin, eGFR) és hasi ultrahangvizsgálat (UH) (és amennyiben ez alapján vagy emelkedett AFP-érték alapján gócos májbetegség/HCC gyanúja merül fel, CT- vagy MR-vizsgálat) is szükséges [32].
- Differenciáldiagnosztikai és egyéb laboratóriumi vizsgálatok:
 - HIV-, HAV-, HBV-vizsgálat (pozitív HBsAg esetén anti-HDV is).
 - Kísérő betegségek vizsgálata klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények alapján: hipertónia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA, dsDNA, AMA), cardiorespiratoricus státusz (EKG), immunsuppresszió, cryoglobulinaemia, vasháztartás, hyperuricaemia, alkoholizmus, obesitas, steatosis megítélése.

4.2.2. Molekuláris diagnosztika

4.2.2.1. HCV-RNS-vizsgálat

- Olyan anti-HCV-positív beteg esetében, akinél antivirális kezelés biztosan nem szükséges vagy nem végezhető (például a kezelés kontraindikált, vagy azt a beteg dokumentáltan nem vállalja), a HCV-RNS és a genotípus meghatározása csak kivételesen, például epidemiológiai okból lehet indokolt.

4. táblázat | Nem invazív fibrosisvizsgáló módszerek és az egyes fibrosisstádiumokhoz tartozó értékek a prioritási index számításakor

Metavir fibrosisstádium	Tranziens elasztográfia (FibroScan, kPa)	Shear Wave elasztográfia (Philips) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Aixplorer) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Toshiba) (SWE, kPa)	Extended Liver Function teszt (ELF-teszt, n)
F0	<5,0	<3,5	<5,0	–	≤7,70
F0/F1 átmenet	5,0–5,9	3,5–4,2	5,0–5,9	–	7,71–7,99
F1	6,0–7,1	4,3–6,6	6,0–7,0	<6,7	8,00–8,70
F1/F2 átmenet	–	–	–	–	8,71–8,99
F2	7,2–9,3	6,7–8,0	7,1–9,1	6,7–9,4	9,00–9,80
F2/F3 átmenet	9,4–10,0	8,1–9,2	–	–	9,81–9,99
F3	10,1–12,0	9,3–9,8	9,2–12,0	9,5–11,2	10,00–11,00
F3/F4 átmenet	12,1–14,7	9,9–10,4	12,1–13,4	–	11,01–11,29
F4	>14,7	>10,4	>13,4	>11,2	≥11,30

- Diagnosztikus HCV-RNS-vizsgálat indokolt:
 - akiknél az anti-HCV-teszt pozitív, és antivirális kezelést tervezünk, vagy az infektivitás ismerete epidemiológiai okból fontos;
 - akiknél bizonytalan vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV-eredmény;
 - negatív anti-HCV-eredmény esetén is:
 - = immunszuppresszált egyéneknél HCV-fertőzés gyanúja esetén,
 - = akut HCV-fertőzés gyanújakor (abban az esetben is, ha az anti-HCV-eredmény negatív); alapos gyanú esetén negatív HCV-RNS-vizsgálat megismétlése szükséges 3 hónap elteltével.
- Terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálat:
 - A HCV kezelésének megkezdése előtt (általában) 6 hónapon belül szenzitív kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Egyes esetekben közvetlenül a kezelés megkezdése előtti (2 héten belül) HCV-RNS-vizsgálat szükséges:
 - = peg-IFN + RBV kezelés megkezdése előtt G1 vagy G2 esetén, amennyiben a korábbi HCV-RNS-vizsgálat eredménye sorrendben <400 000 IU/ml, illetve <800 000 IU/ml volt;
 - = SOF + LDV kezelés megkezdése előtt olyan, cirrhosisban nem szenvedő terápianai betegek esetében, akiknél a korábbi HCV-RNS-vizsgálat eredménye <6 millió NE/ml volt (kivéve a szervtranszplantáltakat).
 - Kezelési engedély 6 hónapnál régebbi HCV-RNS-eredmény alapján is kérhető, amennyiben a fertőzés a kérvény benyújtása alapjául szolgáló HCV-RNS-vizsgálatot megelőzően legalább 3 hónappal anti-HCV- vagy HCV-RNS-vizsgálattal igazolást nyert, vagy ismert expozíciós idő alapján ez feltételezhető.
 - A kezelési algoritmus szerinti STOP-szabályok időpontjában PCR-vizsgálat szükséges.
 - = Amennyiben a kvantifikációs limit alatti pozitív PCR STOP-szabályt jelentene, a PCR-vizsgálatot a lehető legrövidebb időn belül meg kell ismételni.

telni. A döntést a második vizsgálati eredmény szerint kell meghozni.

- Amennyiben az IFN-alapú vagy IFN-mentes kezelés során vírusáttörés gyanúja merül fel, soron kívüli HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Vírusáttörés (gyógyszer-rezisztencia kialakulása) esetén a zajló kezelés (valamennyi készítmény) leállítandó (*STOP-X szabály*), amennyiben arra lehetőség van, DAA-készítményt (is) tartalmazó kezelés esetén RAV/RAS azonosítás javasolt.
- A HCV miatt munkájától jogszabályban eltiltott személynél az IFN-mentes kezelés alatti 4. héten (amennyiben ez pozitív, a kezelés befejezésekor is) HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
- A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség (SVR) megállapítására a kiemelt ajánlások A15. pontja szerint a kezelést követően legalább 12 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
- A terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálatokat valós idejű PCR-technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységgű tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:
 - = alacsony detekciós limit valamennyi genotípus esetén ($\pm 5\%$): LOD ≤ 15 NE/ml,
 - = lineáris kvantifikációs tartomány legalább 15–10⁸ NE/ml között.

4.2.2.2. HCV-genotípus-vizsgálat

- Amennyiben a HCV-RNS kimutatható, és a vírus genotípusa nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a genotípus és altípus meghatározása indokolt (beleértve a peg-IFN + RBV kettős kezeléseket is).
 - Amennyiben kezelésre nincs szükség vagy lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.

- IFN-mentes kezelés csak a genotípus ismeretében kezdhető, de kezelési kérelem benyújtható, elbíráltat és engedélyezhető a genotípus ismerete nélkül is. Ilyen esetben a kezelés megkezdéséig a tárolt mintából a genotípus pótlólagos meghatározása szükséges. A genotípus ismeretében a Bizottság és/vagy a NEAK a kezelés módját módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.
- A genotípus ismerete indokolt IFN-alapú kezelés előtt is, de – finanszírozási okból – a meghatározás csak akkor kötelező, amennyiben az a kezelés módját vagy időtartamát befolyásolja. Ilyen esetben a levett és tárolt mintákból a kezelés 4. hete után a genotípus ténylegesen meghatározandó.
- A genotípusvizsgálatra levett és tárolt minták megsemmisíthetők, amennyiben a kezelés véget ért, vagy menetét a genotípusvizsgálat eredménye nem befolyásolja.

4.2.2.3. RAV/RAS vizsgálat

- Bár a terápia előtti RAV/RAS-ok ismerete hasznos lehet, vizsgálata nem kötelező (lásd 2.2.2. pont). Amennyiben RAV/RAS meghatározás történik, ennek javasolt módszere az új generációs teljes RNS „mély” szekvenálás (deep sequencing analysis), 10%-os cut-off határértékkel. Amennyiben a RAV/RAS vizsgálat eredménye rendelkezésre áll, a Bizottság a kezelés módját ennek alapján módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.
- A terápia során kialakuló RAV/RAS-ok felelősek az IFN-mentes kezelések során kialakuló vírusátöréért vagy relapsusért. Újabb IFN-mentes kezelés előtt meghatározásuk szakmailag indokolt, de finansiális megfontolások miatt nem kötelező.

4.2.2.4. IL28B-polimorfizmus vizsgálata

- Bár az IL28B-polimorfizmus a peg-IFN + RBV kettős kombinációs kezelés esetén a legerősebb és legszignifikánsabb humán genetikai prognosztikus tényező, az ajánlásban szereplő kezelések előtt a vizsgálat nem kötelező, mert a kezelés indikációját és menetét döntően nem befolyásolja.

4.2.3. A diagnosztika szempontjai speciális esetekben

- *Icterus vagy ismert dátumú expozíció:* Két hét után érzékeny HCV-RNS-vizsgálat végzendő; ha pozitív, 8–12 hét múlva kontrollja szükséges. Az utóbbi pozitívítása esetén a HCV-fertőzés krónikussá válásának valószínűsége nagy, korai kezelése javasolt.

- *Vesebetegek:* Dializált vesebetegek esetében a HCV-fertőzés felismerésére félévenként HCV-RNS-vizsgálat szükséges, ez poolozott módszerrel is végezhető. A májbiopszia végzésének indikációjáról egyénre szabottan kell dönteni, helyette validált nem invazív vizsgálmódszer végezhető.
- *Gyermekek:* HCV-fertőzés gyanúja esetén a diagnózis megállapítása a felnőttekével azonos módon történik.
- *Anti-HCV-pozitív anya gyermeke:* 18 hónapos korban anti-HCV-vizsgálat végzendő (erre az életkorra az anyai ellenanyag kiürül a gyermek szervezetéből). Pozitív eredmény esetén a beteget gyermekhepatológushoz szükséges irányítani és HCV-RNS-vizsgálatot kell végezni. Ennek pozitívítása a gyermek fertőzöttségét igazolja. Amennyiben a korai diagnózisnak jelentősége van, a gyermek 1–2 hónapos korában szűrőként HCV-RNS-vizsgálat végezhető.
- *Májtranszplantáltak:* HCV-pozitív beteg májtranszplantációja után HCV-RNS-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés megkezdése indokolt.
- *HIV-fertőzöttek:* Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitívítása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.
- *HBV-fertőzöttek:* Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HBV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitívítása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.

5. KEZELÉSI ALLOKÁCIÓ, KEZELÉSI JOGOSULTSÁG

5.1. A Hepatitis Regiszter és a Hepatitis Terápiás Bizottság funkciói

- A *HepReg* (lásd definíciók) adatbázis funkciói:
 - a potenciálisan kezelésre szoruló HCV-fertőzöttek országos nyilvántartása;
 - a kezelés iránti kérelmek fogadása;
 - = megalapozott döntés a kezelésről csak korrekten kitöltött kérvény alapján lehetséges (!);
 - = az elbírált kérvény nem módosítható, de új kérvény benyújtására sor kerülhet (!);
 - a PIX kiszámítása a kezelés engedélyezéséhez (lásd később);
 - az engedélyezett kezelések nyilvántartása;
 - a kezelések lefolytatásával kapcsolatos adminisztráció;
 - = kérvények/engedélyek visszavonása/visszaadása;
 - = PCR-vizsgálatok rendelése, nyilvántartása;
 - = gyógyszerek rendelése;
 - = kezelések megkezdése;
 - = kezelések befejezése, leállítása;

- kezelési várólista nyilvántartása;
- kezelési ajánlás közzététele,
- finanszírozási algoritmus közzététele.
- A *Hepatitis Terápiás Bizottság* (a továbbiakban: Bizottság, lásd definíciók) a krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza. Főbb feladatai:
 - Véleményt ad arról, hogy a kezelés indokolt, és nincs ellenjavallata.
 - Ellenjavallat esetén a kezelési kérelmet elutasítja.
 - Az úgynevezett Prioritási Index alapján javaslatot tesz a NEAK felé a kezelés engedélyezésére.
 - Tájékoztatót ad a szakmai és/vagy finanszírozási környezet változásáról, és – amennyiben az indokolt – intézkedik a változások érvényesítésének módjáról (egyebek mellett a benyújtott vagy elbírált kérvények vagy a terápia módosításának lehetőségéről).
 - Együttműködik az illetékes hatóságokkal és szervezetekkel a finanszírozási korlátok optimális érvényesítésében, beleértve, hogy a mindenkori finanszírozási lehetőségek figyelembevételével javaslatot dolgoz ki az egyes betegcsoportokban a HCV kezelésére allokált gyógyszer-ártámogatási keretből en-

gedélyezhető kezelési alternatívák meghatározásához.

- Javaslatot tesz a hepatológiai centrumok/kezelőorvosok működésének engedélyezésére.
- A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

5.2. Prioritási Index, a kezelésbe vonás sürgőssége

- A PIX (lásd definíciók) értéke az 5. táblázat a)–e) pontjaihoz tartozó pontszámok összege.
- Elsősorban a Prioritási Index figyelembevételével, de speciális esetekben attól függetlenül is rendkívüli sürgősséggel kérhető kezelési engedély – egyéb okok között különösen májtranszplantált betegek, rendeletben előírtak alapján foglalkozási korlátozás alá esők részére, valamint azok számára, akiknél a kezelés megkezdésének néhány hónapos késése súlyos helyzetet teremthet. A rendkívüli sürgősség kérése a HepReg rendszerben az erre szolgáló pontban jelölendő, és indoklása kötelezően rögzítendő. A korlátozott kezelési lehetőségekre tekintettel csak a legindokoltabb esetben kerül sor rendkívüli sürgősségi kérelem elbírálására és engedély kiadására.

5. táblázat | A Prioritási Index alkotói és pontértékük

Kategória	Magyarázat	Pont
a) Fibrosisstádium (az alábbiak egyike)	<i>Szövettan vagy nem invazív módszer</i>	<i>Maximum 70</i>
Dekompenzált cirrhosis	Child–Pugh B- vagy C-cirrhosis	70
Metavir/Knodell/validált vizsgálómódszer (l. 4. táblázat)	F0–F4-es fibrosisstádium ×10 pont	0–40
F0/F1, F2/F3, F3/F4 átmenet (l. 4. táblázat)	5–25–35 pont	5–35
Ishak-stádium	1 = 10, 2 = 15, 3 = 20, 4 = 30, 5 = 35, 6 = 40	0–40
Child–Pugh A, fibrosisstádium nem ismert		10
b) Pluszpontok Child–Pugh A-stádiumban		<i>Maximum + 30</i>
Elastográfia (liver stiffness) alapján	18–32,9 kPa között: 5 kPa-onként + 5 pont 32,9 kPa felett: 10 kPa-onként + 5 pont	Maximum + 30
Thrombocyta 70–89 G/L		+ 5
Thrombocyta <70 G/L		+ 10
Szérumalbumin 30–34 g/L		+ 5
Szérumalbumin <30 g/L		+ 10
Oesophagusvaricositas G1–2		+ 5
Oesophagusvaricositas >G2		+ 10
Korábbi dokumentált dekompenzált májbetegség vagy komplikáció	Korábban Child–Pugh B- vagy C-stádium vagy varixvézés	+ 15
c) Aktivitás, progresszió	<i>Progresszió fokozott veszélye miatti pontok</i>	<i>Maximum + 8</i>
Az alábbi négy közül a legmagasabb		Maximum + 4
HAI vagy Ishak-aktivitás foka	3–6 = 1 pont, 7–9 = 2, 10–12 = 3, >13 = 4	+ 0–4
METAVIR-aktivitás foka	A1 = 1 pont, A2 = 2, A3 = 3, A4 = 4	+ 0–4
Progresszió elastográfia alapján (Δ)	Δ1–1,99 kPa = 1 pont, Δ2–2,99 kPa = 2, >Δ3 kPa = 4	+ 0–4
Progresszió szövettan alapján (ΔF)	ΔF1 = 1 pont, ΔF2 = 2, ΔF3 = 3, ΔF4 = 4	+ 0–4

(5. táblázat folytatása)

Kategória	Magyarázat	Pont
A legutóbbi ALT/GPT (IU/ml) érték/50 pont		+ 0–4
d) Speciális pontok		
Foglalkozás alapján		Maximum + 50
HCV miatt munkájától jogszabályban eltiltott személy		+ 50
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg is aktívan részt vevő személy	A regisztrációs szám megadása szükséges	+ 30
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg aktívan részt nem vevő, egészségügyben foglalkoztatott személy	Munkáltatói igazolás szükséges	+ 15
Speciális epidemiológiai indok alapján		
Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetben elhelyezettek vagy ott dolgozók		+ 10
Más betegség miatt rendszeres injekciós kezelésre szoruló beteg, a Bizottság jóváhagyása esetén		+ 20
Epidemiológiai megfontolás alapján 40 éves kor alatti beteg		+ 20
Dokumentált tartós kórházi elhelyezés/kezelés, a Bizottság jóváhagyása esetén		+ 20
Társbetegségek alapján		
Hemofília		+ 20
Dializált beteg	Hemodialízis vagy peritoneális dialízis	+ 20
Súlyos extrahepaticus HCV manifesztáció/társulás	Cryoglobulinaemia vasculitisszel vagy vasculitis nélkül, glomerulonephritis, súlyos polyarthritis, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus	+ 20
HCV-asszociált non-Hodgkin-lymphoma		+ 50
Gyógyult hepatocellularis carcinoma (HCC)	HCC sikeres sebészi vagy ablatív kezelésén átesett, onkoteam véleménye szerint tumormentes beteg	+ 50
HIV- vagy HBV-társfertőzés	HBV: HBsAg vagy HBV-DNS-pozitív	+ 20
Transzplantációs szempontok alapján		
Transzplantációs várólistán lévő, vagy HCV-fertőzöttség miatt a transzplantációs programból kizárt beteg	Bármely szerv Igazolás szükséges	+ 50
Transzplantált személy	Bármely szerv, fibrosistádiumtól függetlenül	+ 50
Fibrotizáló cholestaticus hepatitis májátültetettnél		+ 80
Egyéb szempontok alapján		
In vitro fertilizációs program során diagnosztizált HCV-fertőzés	Nő vagy férfi Igazolás szükséges	+ 50
30 év feletti, a HCV eradikálását követően gyermeket vállalni szándékozó gyermektelen nő	Az érintett nyilatkozata szükséges	+ 20
Automatikus pont a kezelésre várakozás alatt	Benyújtott vagy elbíralt kérvény alapján	+ 1 pont/hó
e) A kezelőorvos és/vagy a Bizottság által adható pontok	<i>A fentiekben fel nem sorolt méltányolható egyéb szempont(ok) miatt adható pontok (például nincs társbetegség vagy speciális társbetegség, korábbi többszöri sikertelen kezelés, jó compliance a korábbi kezelés során, erős motiváltság, foglalkoztatással vagy családi körülményekkel kapcsolatos szempont). Az indoklás megjelölése szükséges</i>	Maximum + 12
A kezelőorvos által adható pontok		+ 0–2
A Hepatitis Terápiás Bizottság által adható pontok*		+ 0–10

*A prioritási rendszerben nem szereplő speciális egészségügyi, szakmai vagy epidemiológiai indok/rászorultság alapján a Bizottság részletes indoklással – legalább 80%-os minősített többségű támogatás esetén – a PIX-től függetlenül támogathatja az azonnali IFN-mentes kezelés engedélyezését.

6. KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

- Az IFN-alapú, illetve az IFN-mentes kezelésre jogosultság feltételeit az A8–A12 kiemelt ajánlás írja le.
- A hazai ajánlás szerint javasolt kombinációkat és genotípus szerinti alkalmazhatóságukat a 6. táblázat tartalmazza. Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét.

6. táblázat | A hazai ajánlás szerint alkalmazásra javasolt kombinációk, genotípus szerinti alkalmazhatóságuk és NEAK-támogatásuk

Kombináció	Genotípus
INTERFERONALAPÚ KEZELÉSEK	
peg-IFN-alfa-2a + RBV* [§]	Bármelyik
peg-IFN + SOF + RBV	G3
INTERFERONMENTES KEZELÉSEK	
ABT2D ± RBV [§]	G4
ABT3D ± RBV [§]	G1
DCV + SMV ± RBV	G1, G4
GLE/PIB ± RBV [§]	Bármelyik
GZR/EBR ± RBV [§]	G1, G4
GZR/EBR + SOF ± RBV	G1, G4, (G3)
SOF + DCV ± RBV	G1, G3, G4
SOF + RBV [¶]	G2, (G3)
SOF + SMV ± RBV	G1, G4
SOF/LDV ± RBV [¶]	G1, G2, (G3), G4–G6
SOF/LDV + SMV + RBV	G1, G4
SOF/VEL ± RBV [¶]	Bármelyik
SOF/VEL/VOX	Bármelyik

Támogatott
 Támogatása várható
 Nem támogatott

*Csak korábban nem kezelt, F0–F2 fibrosistádiumú vagy igazoltan 10 éven belül HCV-fertőzötté vált betegnél alkalmazható.

[§]Végstádiumú vesebetegségben is alkalmazható.

[¶]Dekompenzált májcirrhosisban is alkalmazható.

ABT2D = ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir; ABT3D = ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + daszabuvir; DCV = daklataszvir; EBR = elbaszvir; G1–G6 = hepatitis C-vírus-genotípusok; GLE = glecaprevir; GZR = grazoprevir; LDV = ledipasvir; peg-IFN = pegilált interferon; PIB = pibrentaszvir; RBV = ribavirin; SMV = szimeprevir; SOF = szofosbuvir; VEL = velpataszvir; VOX = voxilaprevir

6.1. IFN-alapú kezelések

6.1.1. peg-IFN + RBV: bármely genotípus

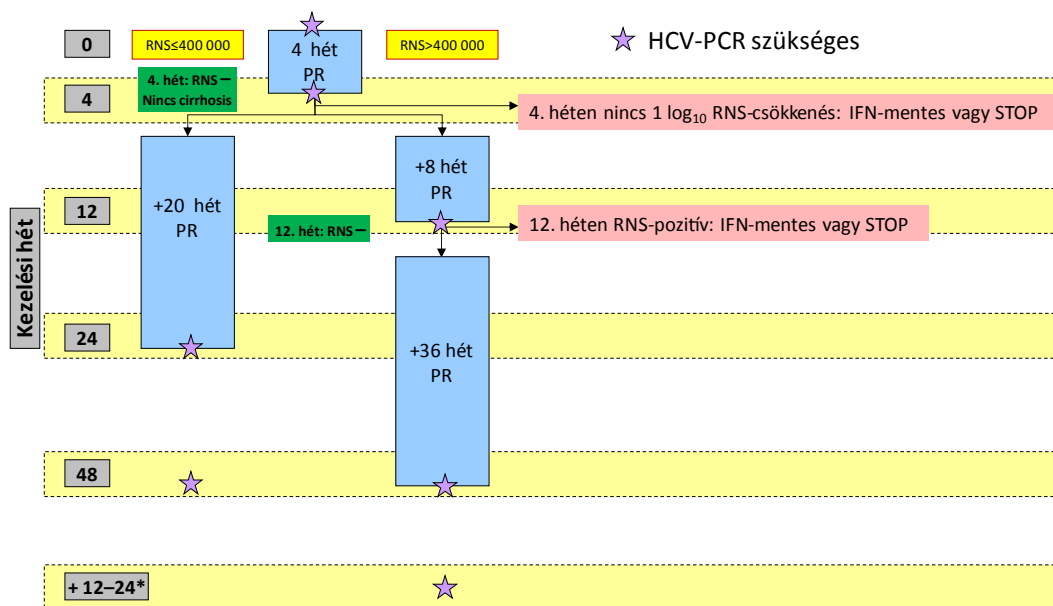
- peg-IFN + RBV kezelés csak terápianaiv, F0–F2 fibrosistádiumú vagy igazoltan 10 éven belül HCV-fertőzötté vált betegnél alkalmazható (különösen G2-es

vagy G3-as genotípus esetén), ameddig ezt finanszírozási okok szükségessé teszik.

- A peg-IFN + RBV kettős kezelés leállítása elégtelen vírusválasz miatt (**STOP-szabályok**; mindkét készítmény abbahagyandó).
 - **STOPw4**: a HCV-RNS négy hét kezelés után nem csökken 1 log₁₀ mértékben.
 - **STOPw12**: a HCV-RNS 12 hét kezelés után dektálható.
- peg-IFN + RBV kettős kezelés során a STOP-szabályokat csak azokban az időpontokban vizsgáljuk, amikor a megelőző időpontban végzett vizsgálatkor a HCV-RNS kimutatható volt.
- Amennyiben STOPw4 vagy STOPw12 kritériuma nem áll fenn, *HCV-G2- és HCV-G3-monoinfekció kivételével* 48 hetes peg-IFN + RBV kezelés (1. ábra), az alábbi kivétellel:
 - Amennyiben nincs cirrhosis, a kiinduló vírustiter 400 000 IU/l alatti, és a negyedik héten a vírus nem mutatható ki: 24 hetes kezelés.
- Amennyiben STOPw4 vagy STOPw12 kritériuma nem áll fenn, *HCV-G2- vagy HCV-G3-monoinfekció esetén* 24 hetes peg-IFN + RBV kezelés, az alábbi kivételekkel:
 - G2 esetén: Amennyiben nincs cirrhosis, a kiinduló vírustiter 800 000 IU/l alatti, és a negyedik héten a vírus nem mutatható ki: 16 hetes kezelés.
 - G3 esetén: Amennyiben a negyedik héten a vírus kimutatható: 48 hetes kezelés.
- A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: az első négy hétben kéthetente, majd legalább négyhetenként teljes vérkép; négyhetenként GPT/ALT, GOT/AST, szérumbilirubin; 12 hetenként szérumkreatinin, vércukor, TSH, húgysav.
- Mellékhatás miatt az RBV dóziscsökkentése 200 mg-os lépésekben javasolt [33].

6.1.2. peg-IFN + SOF + RBV kezelés: HCV-G3

- Hazánkban a kombináció finanszírozása nem megoldott.
- A peg-IFN + SOF + RBV kombináció G3-as genotípussal fertőzött, IFN-kezelésre alkalmas betegek esetében alkalmazható. A terápia időtartama általában 12 hét, de megfontolandó legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása, amennyiben egy vagy több olyan tényező áll fenn, amely az IFN-alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal jár együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi peg-IFN + RBV terápiára).
- peg-IFN + SOF + RBV kezelés során STOP-szabály nincs, ezért a kezelés alatt a HCV-RNS követése nem szükséges.



1. ábra

Korábban még nem kezelt (terápiánaiv), a hepatitis C-vírus (HCV) 1-es genotípusával fertőzött betegek pegilált interferon + ribavirin (PR) kettős kezelése

★ = HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000, >400 000 = kiinduló vírustiter (NE/ml); STOP = kezeléscsökkentési szabály; RNS – = HCV-RNS nem detektálható (<15 NE/ml); log = logaritmus; PCR = polimeráz-láncreakció; * = a kezelés befejezése után 12–24 héttel a tartós vírusmentesség vizsgálata szükséges

6.2. IFN-mentes kezelések

- Amennyiben a finanszírozási lehetőségek azt nem korlátozzák, valamennyi HCV-fertőzött beteg kezelése IFN-mentes kombinációval végzendő.
- Az első terápiaként IFN-mentes kezelésre jogosultság hazai szakmai kritériumait az A10 kiemelt ajánlás írja le.
- A korábbi IFN-alapú kezelés sikertelensége utáni ismételt kezelés IFN-mentes kombinációval történik.
- A DCV + SIM ± RBV kezelés kivételével kezelés előtti RAV/RAS vizsgálat nem kötelező, de – elérhetősége esetén – egyes esetekben hasznos lehet (különösen NS5A-gátlót tartalmazó korábbi sikertelen kezelés után).
- RBV bármely IFN-mentes séma mellé rendelhető, amennyiben több olyan tényező áll fenn, amely kedvezőtlen kezelési esélyt jelenthet (például cirrhosis, korábbi nullreagáló, immunuszuppresszív kezelésben részesülő beteg, korábbi DAA-kezelés). Ilyen esetekben a kezelési idő meghosszabbítása is szükséges lehet (például 12 hétről 16 hétre vagy 24 hétre).
- Az IFN-mentes kombinációk használatakor az étel-DAA és gyógyszer-DAA interakciók fokozott figyelmet igényelnek, az alkalmazási előírásokban és/vagy internetes adatbázisokban tájékozódást tesznek szükségessé (www.hep-druginteractions.com).
- Az IFN-mentes kezelések során nincs STOP-szabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása a kezelés alatt általában nem szükséges (speciális esetekben indokolt lehet).

6.2.1. ABT2D/ABT3D ± RBV: HCV-G4 vagy -G1

- Az ABT2D ± RBV a G4-es genotípussal, az ABT3D ± RBV kombináció a G1-es genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, terápiánaiv vagy peg-IFN ± RBV ± PI kezeléssel sikertelenül kezelt betegek esetében alkalmazható, beleértve a HIV-társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min).
- **HCV-G1b** genotípussal fertőzött *terápiánaiv vagy peg-IFN + RBV terápiával sikertelenül kezelt* betegek: ABT3D-kezelés, RBV nélkül.
 - Nem cirrhotikus, terápiánaiv betegek: nyolchetes ABT3D-kezelés.
 - Szervátültetettek: 24 hetes ABT3D + RBV kezelés.
 - Minden más eset: 12 hetes ABT3D-kezelés.
- **HCV-G1b** genotípussal fertőzött, *korábban peg-IFN + RBV + PI kezelésben részesült* kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegek: 12 hetes ABT3D + RBV kezelés [34–36].
- **HCV-G1a** genotípussal vagy ismeretlen G1-es altípussal, vagy G1a + G1b altípussal fertőzött *terápiánaiv vagy peg-IFN + RBV terápiával sikertelenül kezelt* betegek: ABT3D + RBV kezelés.
 - Korábbi peg-IFN + RBV kezelésre nullreagáló cirrhotikus betegek: 24 hetes kezelés.
 - Minden egyéb eset: 12 hetes ABT3D + RBV kezelés.
- **HCV-G4** genotípussal fertőzött *terápiánaiv vagy peg-IFN + RBV terápiával sikertelenül kezelt* kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus beteg: 12 hetes ABT2D + RBV kezelés.

6.2.2. DCV + SMV ± RBV: HCV-G1b

- Hazánkban a kombináció finanszírozása nem megoldott, az AASLD- és az EASL-ajánlásokban sem szerepel ez a kombináció. Bár közvetlen összehasonlítás nem történt, az irodalmi adatok alapján az ajánlásban szereplő más IFN-mentes kezeléseknél némiképp kevésbé hatékony [37, 38]. Ezért ennek a kombinációnak az alkalmazása nem ajánlott.

6.2.3. GLE/PIB: Bármely HCV-genotípus

- A GLE/PIB kombináció (RBV nélkül) bármely genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, terápianaiv vagy peg-IFN + RBV ± SOF kezeléssel vagy SOF + RBV kombinációval sikertelenül kezelt betegek esetében az alkalmazási előírásban feltüntetettek szerint alkalmazható, beleértve a HIV-társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min). Ugyanakkor klinikai tapasztalatok hiányában nem ajánlott olyan betegek ismételt kezelésére, akiket korábban sikertelenül kezeltek NS5A-inhibitorral.
- G3-as genotípussal fertőzött betegeknek az elsők között választható IFN-mentes kezelés.
- A kezelés időtartama nem cirrhotikus betegeknek bármely genotípus esetén nyolc hét, minden más esetben 12 hét GT3-as genotípusban sikertelen peginterferon + ribavirin +/- szofoszbuvir vagy szofoszbuvir + ribavirin kezelés után 16 hét.

6.2.4. GZR/EBR ± RBV: HCV-G1 vagy -G4

- A GZR/EBR ± RBV kombináció G1-es vagy G4-es genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, terápianaiv vagy peg-IFN + RBV ± PI kezeléssel sikertelenül kezelt esetben alkalmazható, beleértve a HIV-társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min). Általában 12 hetes GZR/EBR kezelés (RBV nélkül), az alábbiak kivételével:
 - Amennyiben az finanszírozási előnyt jelent, HCV-G1b genotípussal fertőzött, terápianaiv, F0–F2-es fibrosisstádiumú betegeknek nyolchetes GZR/EBR kezelés, kivéve: szervátültetett, vagy HBV- vagy HIV-társfertőzés, vagy előrehaladott vesebeteg (eGFR < 30 ml/min vagy dialízis) [39].
 - Korábbi PI-failure betegek, G1b-fertőzés esetében: 12 hetes GZR/EBR + RBV kezelés.
 - G1a- vagy G4-fertőzés: 16 hetes GZR/EBR + RBV kezelés (RAV/RAS vizsgálat nélkül).

6.2.5. GZR/EBR + SOF ± RBV: HCV-G1, -G4 (vagy -G3)

- Hazánkban a kombináció finanszírozása nem megoldott.

- Az alábbi csoportok egyikébe tartozó kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegeknek mérlegelhető, lehetőség szerint RAV/RAS vizsgálat eredménye alapján:
 - Korábban NS5A-tartalmú kombinációval sikertelenül kezelt, GT1-es vagy GT4-es genotípussal fertőzött: 16 hetes GZR/EBR + SOF + RBV kezelés [40].
 - Terápianaiv, GT3-as genotípussal fertőzött (beleértve a HIV-társfertőzést): nyolchetes GZR/EBR + SOF kezelés [41].

6.2.6. SOF + DCV ± RBV: HCV-G1, -G3 vagy -G4

- Hazánkban a kombináció finanszírozása nem megoldott.
- HCV-G1-, -G3- vagy -G4-fertőzött nem cirrhotikus, valamint kompenzált vagy dekompenzált cirrhotikus (Child–Pugh A–C) betegek esetében (beleértve a májátültetésen átesetteket) az alkalmazási előírás szerint 12 vagy 24 hetes SOF + DCV ± RBV kezelés.

6.2.7. SOF + RBV: HCV-G2 (vagy -G3)

- Hazánkban a kombináció finanszírozása nem megoldott.
- *Terápianaivnak minősülő vagy peg-IFN + RBV kettős kezeléssel sikertelenül kezelt* HCV-G2-vel fertőzött kompenzált vagy nem kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus beteg: 12 hetes SOF + RBV kezelés.
 - Megfontolandó a terápia időtartamának legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása, amennyiben több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az interferonalapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhotikus, magas kiindulási vírustiter, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus, a terápiás válasz hiánya a korábbi peg-IFN + RBV során).
- HCV-G3 esetén a kezelési eredmények szerények, így ez a kezelési mód csak egyéb alternatíva hiányában javasolható: 24 hetes SOF + RBV kezelés.

6.2.8. SOF + SMV ± RBV: HCV-G1 vagy -G4

- Hazánkban a kombináció finanszírozása nem megoldott.
- *Terápianaivnak minősülő vagy peg-IFN + RBV kettős kezeléssel sikertelenül kezelt* kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegek:
 - HCV-G1b: SOF + SMV, RBV nélkül; kedvezőtlen prediktorok (beleértve a peg-IFN + RBV kezelésre nullreagáló betegeket) esetén RBV adása mérlegelhető.
 - HCV-G1a vagy -G4: 12 hetes SOF + SMV + RBV kezelés.

- *peg-IFN + RBV + PI kezelés során vírusmentessé nem vált* betegek esetében a SOF + SMV ± RBV kombináció nem javasolt.

6.2.9. SOF/LDV ± RBV: HCV-G1, -G2, (-G3), -G4-G6

- *Cirrrosisban nem szenvedő* nem G3-as genotípussal fertőzött betegek: 12 hetes SOF/LDV kezelés, kivéve:
 - Nyolchetes kezelés G1-es genotípussal fertőzött olyan terápianaiv betegek esetében, akiknél 6 millió NE/ml alatti a kiinduló vírusszám (kivéve a szervtranszplantáltakat).
- Kompenzált vagy dekompenzált *cirrrosisban* szenvedő nem G3-as genotípussal fertőzött betegek: 12 hetes SOF/LDV + RBV kezelés, kivéve:
 - RBV ellenjavallata vagy -intolerancia esetén: 24 hetes SOF/LDV kezelés.
- G2-es genotípussal fertőzött betegnél az elsőként választható IFN-mentes kezelés.
- HCV-G3-as genotípus esetén hatékonysága mérsékelte, csak egyéb kezelési alternatíva hiányában javasolható: 24 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
- Korábbi NS5A komponensű IFN-mentes kezelés sikertelensége után akkor adható, ha hatékonyabb kombináció nem áll rendelkezésre.
 - Korábbi sikertelen ABT2D/ABT3D kezelés után: 12 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
 - Korábbi sikertelen 12 hetes SOF/LDV ± RBV kezelés után: 24 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
- A SOF/LDV kombináció 12 éves kortól adható.
- Súlyos vesekárosodásban (becsült glomerularis filtrációs ráta [eGFR] <30 ml/perc/1,73 m²) vagy dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében a SOF/LDV biztonságosságát nem vizsgálták, de más kombináció ellenjavallata vagy elérhetlensége esetén adása mérlegelhető.

6.2.10. SOF/LDV + SMV + RBV: HCV-G1 vagy -G4

- Hazánkban a kombináció finanszírozása nem megoldott, és az érvényes EASL-ajánlásban sem szerepel ez a kombináció. Elméleti megfontolások és klinikai vizsgálatok alapján olyan kompenzált cirrrosisos vagy nem cirrrosisos betegeknél alkalmazható, akiknél a SOF + RBV, a SOF + SMV ± RBV vagy a SOF/LDV ± RBV kombináció hatékony volna (amennyiben ez utóbbiak nem érhetőek el).

6.2.11. SOF/VEL ± RBV: HCV-G1-G6

- A SOF/VEL ± RBV kombináció GT3-fertőzés és egyidejű ismert Y93H-mutáció kivételével bármely genotípussal fertőzött, nem cirrrosisos, kompenzált

vagy dekompenzált cirrrosisos (Child–Pugh A–C), terápianaiv vagy peg-IFN + RBV ± PI-val sikertelenül kezelt beteg esetében alkalmazható, beleértve a HIV-társfertőzötteket.

- G2-es genotípussal fertőzött betegeknél az elsőként választható IFN-mentes kezelés.
- Az alábbi esetek kivételével 12 hetes SOF/VEL kezelés (RBV többszörös negatív prediktor esetén mérlegelhető):
 - Amennyiben hatékonyabb kombináció nem áll rendelkezésre, G3-as és/vagy dekompenzált májcirrrosis és/vagy korábbi sikertelen NS5A-tartalmú kezelés esetén 12 hetes SOF/VEL + RBV kezelés.

6.2.12. SOF/VEL/VOX: HCV-G1-G6

- A SOF/VEL/VOX kombináció bármely genotípussal fertőzött, nem cirrrosisos vagy kompenzált cirrrosisos (Child–Pugh A) stádiumú betegeknél, az alkalmazási előírásban feltüntetettek szerint:
 - DAA-naiv betegek cirrrosis nélkül: nyolchetes SOF/VEL/VOX kezelés.
 - DAA-naiv betegek kompenzált cirrrosisos: 12 hetes SOF/VEL/VOX kezelés (nyolchetes időtartam megfontolható G3-as genotípussal fertőzött betegek esetében).
 - DAA-ban már részesült betegek: 12 hetes SOF/VEL/VOX kezelés. A klinikai vizsgálatok olyan betegekre is kiterjedtek, akik megelőzően daklataszvir-, daszabuvir-, elbaszvir-, grazoprevir-, ledipasvir-, ombitaszvir-, paritaprevir-, szofoszbuvir-, velpataszvir-, voxilaprevir- (12 hétnél rövidebb ideig, szofoszbuvirral és velpataszvirral kombinálva) kezelésben részesültek.
- G3-as genotípussal fertőzött betegeknél az elsőként választható IFN-mentes kezelés.
- Alkalmazása nem ajánlott CPT B- vagy C-stádiumú dekompenzált májcirrrosisban.
- Biztonságosságát és hatását nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR <30 ml/perc, vagy hemodialízis).

6.2.13. NS5A komponensű tartalmazó IFN-mentes kezeléssel vírusmentessé nem vált betegek ismételt kezelése

- Az EASL szakmai ajánlásában szereplő többszörös kombinációk (például GZR/EBR + SOF + RBV vagy SOF/LDV + SIM + RBV vagy SOF + ABT3D ± RBV) használatára Magyarországon technikailag nincsen mód [21].
- NS5A komponensű kombinációval sikertelenül kezelt betegeknél a hazánkban elérhető (finanszírozott) készítmények hatékonyságára vonatkozóan korlátozottan állnak rendelkezésre adatok.

- A fentiek miatt valamennyi olyan beteg esetében, aki-nél a kezelés egyéves halasztása nem jelent közvetlen veszélyt, a kezelés elhalasztása javasolt az igazoltan hatékony készítmények (elsősorban SOF/VEL/VOX) elérhetővé válásáig.
- Az ABT2D/3D ± RBV vagy SOF/LDV ± RBV kombinációval sikertelenül kezelt betegeknél az egyetlen igazoltan hatékony kombináció: 12 hetes SOF/VEL/VOX kezelés.
- Amennyiben a SOF/VEL/VOX kezelés nem áll rendelkezésre, és a beteg kezelése nem tűr halasztást, az alábbi kombinációk javasolhatók:
 - 12 hetes (nem GT3-as genotípus) vagy 24 hetes (GT3-as genotípus) SOF/VEL + RBV kezelés, az alábbi elméleti megfontolások alapján [42]:
 - = Az NS5B SOF hatóanyaggal szemben valódi rezisztencia nem ismert.
 - = A második generációs NS5A VEL-t tartalmazó SOF/VEL kombináció olyan betegeknél is hatékonyan bizonyult, akiknél a kezelés megkezdése előtt az első generációs NS5A-készítmények csökkent hatékonyságát eredményező kiinduló RAS-ok voltak kimutathatók.
 - Amennyiben a SOF/VEL + RBV kezelés sem elérhető, SOF/LDV + RBV kezelés mérlegelhető [43, 44]:
 - = Korábbi sikertelen ABT2D/ABT3D kezelés után: 12 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
 - = Korábbi sikertelen 12 hetes SOF/LDV ± RBV kezelés után: 24 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
- Az ismételt kezelés előtt az NS5A-polimorfizmus vizsgálata nem kötelező, de amennyiben ilyen vizsgálat történt, az eredmény figyelembevétele javasolt.

6.3. Speciális betegcsoportok

6.3.1. A HCV korai kezelése

- Megelőző icterus vagy ismert stádiumú expozíció után 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS-pozitivitás esetén korai antivirális kezelés indokolt.
- A kezelés formája megegyezik a krónikus infekció kezelésével.

6.3.2. HCV-fertőzött várandósok és kismamák

- HCV-fertőzött várandósok és kismamák kezelése a terhesség és szoptatás utánra halasztandó.
- HCV-fertőzött anyáknál az elektív császármetszés nem véd a HCV-fertőzés átvitele ellen, ezért preventív császármetszés nem indokolt.
- Szoptatással történő transzmisszióra nincs evidencia, ezért a HCV-fertőzött kismama szoptathat. Ugyanakkor a szoptatás felfüggesztése megfontolandó, ha a mellbimbó bereped, illetve vérzik.
- HCV-fertőzött anya gyermekénél a szűrés 18 hónapos korban javasolt.

6.3.3. Gyermekek

- A gyermekkori HCV-hepatitis diagnosztikájára és kezelésére vonatkozóan 2012-ben nemzetközi ajánlás jelent meg. Hároméves kor felett gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes peg-IFN + RBV kettős kezelés javasolható. Dozírózás az alkalmazási előírás szerint.
- A DAA-készítmények közül a SOF + RBV vagy a SOF/LDV kombináció 12 éves kortól alkalmazható. Tízennyolc éves kor alatt más DAA-készítménnyel nincs tapasztalat.

6.3.4. Extrahepaticus manifesztációk

- Az extrahepaticus manifesztációk közül egyértelmű kezelési prioritást élvez a kevert cryoglobulinaemia vasculitisszel vagy vasculitis nélkül, a glomerulonephritis, a súlyos polyarthrit, a porphyria cutanea tarda, a lichen ruber planus és a non-Hodgkin-lymphoma (NHL). A cryoglobulinaemia típusa a HepReg-kérvényen feltüntetendő.
- Extrahepaticus manifesztáció esetén a kezelés akkor is indokolt, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján a májérintettség nem bizonyítható.
- NHL esetén hematológus és hepatológus együttes véleménye alapján dönthető el, hogy melyik betegség kezelése történjen elsőként. A kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak.

6.3.5. Pozitív addiktológiai anamnézisű és pszichiátriai betegek

- A kábítószer-használók körében világszerte növekszik a HCV-fertőzöttek száma. Felkutatásuk és eredményes kezelésük egyéni és társadalmi (epidemiológiai) szempontból egyaránt fontos.
- Kábítószer jelenleg vagy a közelmúltban használó személy esetén az addiktológus véleményét figyelembe véve mérlegelhető a kezelés.
- A DAA-készítmények megválasztásakor a gyógyszer-interakciók figyelembevétele szükséges.
- IFN-kezelés megkezdése előtt a manifeszt pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges, pszichiátriai javaslattal, szoros pszichiátriai ellenőrzés mellett kezdhető meg a kezelés.

6.3.6. HCV és HBV társfertőzés

- A HCV kezelése alatt vagy után a HBV-infekció fel-lángolhat, emiatt többéves szoros monitorozás indokolt.

- A HBV-társfertőzött CHC-s betegeket a HCV-monoinfekció szabályai szerint kell kezelni. A HBV kezelése az erre vonatkozó szakmai ajánlás szerint végzendő [45].
- DAA-kezelés előtt a HBsAg, az anti-HBc és az anti-HBs-titer meghatározása szükséges. HBsAg-pozitív vagy HBsAg-negatív, de HBV-DNS-pozitív beteg esetében a HBV miatt egyidejű nukleozid/nukleotid analóg kezelés javasolt, a HCV kezelésének befejezése után még legalább 24 hétig.

6.3.7. HIV és HCV társfertőzés

- IFN-alapú kezelés nem javasolt.
- Az IFN-mentes kezelés a HIV-társfertőzés nélküli HCV-nek megfelelően végezhető.
- DAA-készítmények alkalmazásakor a gyógyszerkölcsonhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani.
- Aktív retrovirális kezelés, illetve <200/μl CD4-sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidosis, illetve a cytopenia lehetősége miatt.

6.3.8. Haemoglobinopathiák

- A kezelés indikációja megegyezik a haemoglobinopathiában nem szenvedő HCV-fertőzöttekével. A jelentős anémizálódási hajlam miatt az IFN- és RBV-mentes kezelések előnyben részesítendőek.

6.3.9. Örökletes vérzékenységben szenvedő betegek

- Örökletes súlyos vérzékenységben szenvedő betegek számára IFN-mentes kezelésre kérvény nyújtható be (abban az esetben is, ha az interferonkezelésnek más ellenjavallata nincs). A kivizsgálás és a kezelés a vérzékenységben nem szenvedőknek megfelelően történik.

6.3.10. Krónikus veseelégtelenség

- Krónikus vesebetegek (CKD) esetében a kezelési mód megválasztása a szérum-kreatininszinttől és/vagy a kreatininclearance-től és/vagy a becsült glomerularis filtrációs rátától (eGFR) függ.
- Enyhe és középsúlyos veseelégtelenségben (CKD1–CKD3) bármely készítmény adható.
- Jelentősen beszűkült vesefunkciók esetén (eGFR<50 ml/min, beleértve a dializáltakat) IFN-mentes kezelés javasolt.
- Az RBV dózisa – amennyiben szükséges – az alkalmazási előírás szerint csökkentendő; dializáltaknál napi 1 × 200 mg vagy heti 3 × 200 mg adható. Kifejezett óvatosságra van szükség.

- G1-es vagy G4-es genotípussal fertőzött végstádiumú vesebetegek esetében (CKD4, CKD5, beleértve a dializáltakat) az ABT2D/ABT3D ± RBV vagy a GZR/EBR ± RBV kombináció is adható.
- Ameddig a GLE/PIB kombináció nem finanszírozott, és a kezelés nem várható, CKD4-es és CKD5-ös stádiumban nem G1-es vagy G4-es genotípussal fertőzöttek esetében, valamint az ABT2D/ABT3D, illetve a GZR/EBR ± RBV kombináció hatástalansága/ellenjavallata esetén a SOF/LDV ± RBV vagy a SOF/VEL ± RBV vagy a SOF/VEL/VOX (RBV nélkül) kombináció mérlegelhető.

6.3.11. Cirrhotikus betegek

- Az ajánlás szerinti cirrhosis és dekompenzált cirrhosis kritériumait a Definíciók fejezet írja le.
- A kompenzált májcirrhotikus betegek a korábban felsorolt kombinációk bármelyikével kezelhetők, nem minősülnek speciális betegcsoportnak.
- A Child–Pugh B- vagy C-stádiumú dekompenzált HCV-cirrhotikus betegek kezelése prioritást élvez, csak IFN-mentes kombinációval végezhető.
 - HCV-G1-fertőzött beteg: 12 hetes SOF/LDV + RBV vagy SOF/VEL + RBV kezelés. RBV-ellenjavallat esetén 24 hetes SOF/LDV vagy SOF/VEL kezelés jön szóba.
 - A Child–Pugh C-stádiumú HCV-cirrhotikus betegek antivirális kezelése egyénileg mérlegelendő.

6.3.12. A szervtranszplantáció speciális szempontjai

- Kontraindikáció hiányában anti-HCV-pozitív donorból származó szolid szerv (beleértve a májat) a beteg felvilágosítása és írásos beleegyezése után anti-HCV-pozitív recipiensbe beültethető.
- Szervtranszplantáltaknak csak IFN-mentes kombináció adása javasolható; a kezelés mindenképpen indokolt, és prioritást élvez.
- Az esetleges gyógyszer-interakciók körültekintő értékelésével egyedi mérlegelés szükséges. SOF, LDV vagy DCV esetén sem a takrolimusz, sem a ciklosporin A adagjának módosítása nem szükséges. SIM és ciklosporin A együtt adása nem javasolható.
- A szervtranszplantáltak HCV-kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunszuppresszív szerek (ciklosporin, takrolimusz) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.

6.3.13. A májtranszplantáció speciális szempontjai

6.3.13.1. Májtranszplantációs várólistán lévő betegek

- A májtranszplantációs várólistán lévő Child–Pugh A- vagy B-stádiumú, HCV-pozitív betegek antivirális ke-

zelése indokolt, függetlenül a májátültetés indikációjától.

- Child–Pugh C-stádiumban a HCV elleni kezelés időzítéséről egyéni mérlegelés szükséges.
- Minden olyan kezelési mód, amely kompenzált vagy dekompenzált májcirrhosis esetén szóba jön, figyelembe vehető és veendő.

6.3.13.2. Májtranszplantáció utáni HCV-rekurrencia

- HCV-pozitív donorból történő májtranszplantáció esetén a donor máj szövettani vizsgálata szükséges. A donáció F0–F1-es stádiumban végezhető el.
- A donor HCV-PCR- (pozitivitás esetén genotípus-) vizsgálatát elegendő elvégezni a transzplantációt követően.
- Rekurrencia esetén a klinikailag stabil állapotban lévő recipienst a rejekció lehetőségének kizárását követően a transzplantáltakra vonatkozó szabályoknak megfelelően, mielőbbi DAA-val javasolt kezelni, az immun-suppresszív kezelésben jártas, a gyógyszer szint ellenőrzését végző központban.

6.3.14. Hepatocellularis carcinoma

- Májrák sikeres kezelése után onkológus, onkoteam véleménye alapján tumorentessé vált, valamint HCC miatt májátültetésre váró betegek esetében a HCV kezelése indokolt, és prioritást élvez.
- Ezek a betegek IFN-mentes kezelésre jogosultak (abban az esetben is, ha az interferonkezelés egyébként nem ellenjavallt).
- Mind sikeres, mind sikertelen antivirális kezelés esetén recidíva irányában fokozott ellenőrzés szükséges, az első évben háromhavonta, azt követően hathavonta hasi UH-vizsgálattal.

7. ANTIVIRÁLIS KEZELÉS UTÁNI GONDOZÁS

- A hematológiai paraméterek és az esetleges egyéb iatrogén mellékhatások (például autoimmun thyreoiditis) követése azok rendeződéséig a szakellátást végző kezelőorvos feladata.
- A gondozás a hepatitis C-fertőzött betegek specifikus gondozási feladatait jelenti, az okozott krónikus májbetegség általános ellátása más szakmai ajánlások szerint végzendő.
- Hepatológiai kontroll a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (például dekompenzált májcirrhosis) vagy HCC-gyanú esetén szükséges.

- Előrehaladott májfibrosis, cirrhosis esetén (F3–F4-es stádium) gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére félévente hasi UH-vizsgálat javasolt [32].
- IFN-mentes kezelést kapott, HCV-ből gyógyult vagy nem gyógyult, előrehaladott stádiumú (F3–F4) vagy korábban HCC-ből sikeresen gyógyított betegek esetében HCC irányában az első évben háromhavonta, azt követően hathavonta hasi UH-vizsgálat szükséges.
- Dekompenzáció vagy szövődmény megjelenése esetén a májátültetés lehetőségének mérlegelése szükséges.

7.1. A kezelést sikeresen befejező, tartósan vírusmentessé váló betegek követése

- *Sikeres antivirális kezelés* után a további gondozás a szakellátás irányításával háziorvosi ellátásban is végezhető.
- A tartós vírusválaszt elérő betegekben a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, újabb HCV-RNS-vizsgálat relapsus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) lehet indokolt.
- Hepatológiai ellenőrzés a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére rekurrencia gyanúja, szakellátást/intézeti felvételt igénylő állapotromlás (például dekompenzált májcirrhosis) vagy HCC-gyanú esetén szükséges.

7.2. Követés sikertelen kezelés után

- *Sikertelen kezelés* után és *kezelésben nem részesülő beteg esetében* a követés és az esetleges ismételt kezelés mérlegelése a szakellátást végző feladata.
- Hathavonta májenzimek, vércép és a máj szintetikus funkcióját jelző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak.
- A fibrosis követésére évenként a korai stádiumok megfelelő differenciálására is alkalmas, validált nem invazív fibrosisvizsgáló eljárás javasolt.
- Amennyiben az elasztográfia, illetve a hasi UH portális hipertensio gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gasztroszkópia javasolt. Nyelőcső-varicositas esetén az endoszkópos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
- Új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény(ek), kombináció(k) elérhetővé válása esetén a korábbi kezeléssel tartós vírusmentességet el nem érő betegek számára ismételt kezelés mérlegelése vagy – amennyiben ilyen elérhető – klinikai vizsgálatba történő bevonásuk indokolt.
- A vírusszám meghatározása csak közvetlenül esetleges ismételt kezelés előtt szükséges.

8. SZAKMAI PRIORITÁSOK, JAVASLATOK A TÁMOGATÁSI RENDSZER KIALAKÍTÁSÁHOZ

8.1. Betegérdekek és szakmai prioritások

Betegérdekek és szakmai szempontok alapján valamennyi HCV-fertőzött beteg felkutatása, majd a leghatékonyabb és legbiztonságosabb IFN-mentes kombinációk egyikével történő kezelése indokolt. Ugyanakkor a finanszírozási lehetőségeket is figyelembe véve az alábbi minimális szakmai célok fogalmazhatók meg:

- a legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi antivirális kezelése;
- a zárt keret észszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg vírusmentessé tétele;
- minden korábban nem kezelt, arra alkalmas beteg számára legalább IFN-alapú kezeléssel a vírusmentesség válás esélyének biztosítása;
- a lehető legnagyobb számú HCV-fertőzött beteg megtalálása;
- az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg vírusmentessé tételével a fertőzöttek számának csökkentése;
- átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása;
- 2030-ig a HCV-fertőzés mint jelentős egészségügyi probléma eliminálása Magyarországon [46].

A HCV kezelésére rendelkezésre bocsátott keret hatékony felhasználása érdekében az engedélyezett kezeléshez szükséges gyógyszerek 30 napon belül megrendelendők, és a kezelések 60 napon belül megkezdendők. Ezek teljesülésének hiányában az engedély visszavonásra kerül, és a beteg visszakerül a várólistára (ennek ismétlődése esetén a beteg lekerül a várólistáról).

8.2. Javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

- a) Az egyes betegcsoportokban (beleértve a terápiaivnak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költséghatékonyság: költség/SVR) határozzák meg.
 - i. A költség/SVR számításakor figyelembe kell venni az adott betegcsoportban a várható gyógyhajlamot, a STOP-szabályok alá eső betegek várható arányát, illetve az addig felhasznált és a várhatóan felhasználásra nem kerülő készítmények költségét, a válaszfüggő kezelés lehetőségét és arányát, valamint a sikertelen kezeléseket követő további kezelésekre várható költségvonzatát. Egyéb költségekkel nem szükséges számolni.
 - ii. Sikerességen alapuló finanszírozás esetén csak a tartós vírusmentességet elérő betegek kezelésére felhasznált gyógyszerek ára és a sikertelen kezeléseket követő további kezelésekre várható költségvonzata számítandó be a költség/SVR kalkulációba.

- b) Azonos költséghatékonyságúnak tekintendők mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR-eléréshez szükséges átlagos terápiás költség különbsége az a) pont szerint számítva nem jelentős.
- c) Egyenlő költséghatékonyság mellett az IFN-mentes kezelések részesítendő előnyben, ez racionális költség/SVR különbözetet tesz indokolttá az IFN-alapú kezelésekhöz képest.
- d) Egyenlő költséghatékonyság mellett a rövidebb időtartamú kezelés részesítendő előnyben, ez további költség/SVR különbözetet tesz indokolttá.
- e) Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság a NEAK-kal együttműködve állapítja meg és a www.hepreg.hu honlapon teszi közzé. A szakmailag indokolható kezelések társfinanszírozással is végezhetők.
- f) Az IFN-mentes terápiára jogosultság jelenlegi hazai kritériumait teljesítő betegek terápiájának finanszírozása (a jelenlegi árviszonyok mellett, a DAA-készítmények árának csökkenéséig) külön keretből és külön Prioritási Index alapján javasolt.

9. KÖVETKEZTETÉSEK

A HCV kezelésében az elmúlt években forradalmi változás következett be: a korábbi IFN-alapú kezeléseknél lényegesen hatékonyabb és biztonságosabb IFN-mentes kezelésként alkalmazható készítmények kerültek forgalomba, melyekkel a vírus csaknem minden esetben elpusztítható. A vírus eliminálása nem előrehaladott stádiumú májbetegség esetén hosszú távon kedvező mind az egyén (a szövődmények elkerülése, a mortalitás csökkenése, a munkavégző képesség és az életminőség javulása), mind a társadalom számára (a további fertőzés átvitelének megelőzése, a szövődmények kezelésére fordítandó későbbi költségek elkerülése). Ezek az előnyök a legelőrehaladottabb stádiumú betegek vonatkozásában azonban nem minden esetben érvényesülnek. Ezért a fertőzöttség korai felismerése és kezelése indokolt.

Az új készítmények bevezetésével már csak három akadály áll a WHO által kitűzött cél, a HCV-fertőzés visszaszorítása (eliminálása) útjában. Egyrészt szervezett szűrőprogram hiányában a fertőzöttek jelentős része nem tud betegségéről, így nem kerülnek kezelésre, nem válhatnak vírusmentessé, és általuk újabb személyek fertőződhetnek meg. Másrészt az ismertén vagy nem ismertén fertőzöttek jelentős része olyan társadalmi csoportokhoz tartozik, amelyekben a kezelés szociális, morális és/vagy technikai okból nem vagy nehezen kivitelezhető (például intravénás kábítószer-használók, homoszexuális férfiak). Harmadrészt az ország teherbíró képességéhez képest a diagnosztizált betegek jelentős része csak várakozási idő után juthat IFN-mentes kezeléshez. Az ellátásban érintett valamennyi szereplő (döntéshozó, finanszírozó, ellátó, ellátandó) közös szándéka és elhatározása esetén egyik akadály sem tűnik legyőzhetetlennek!

IRODALOM

- [1] Barna TK, Ozsvár Z, Szendrényi V, et al. Hepatitis C virus antibody in the serum of blood donors. [Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumában.] *Orv Hetil.* 1996; 137: 507–511. [Hungarian]
- [2] National Center for Epidemiology. Prevalences of HIV and HCV infections in Hungary related to intravenous drug abuse in 2014. [Országos Epidemiológiai Központ. Az intravénás kábítószer-használattal összefüggő hazai HIV-, illetve HCV-prevalencia 2014-ben.] *EPINFO* 2015; 22: 189–194. [Hungarian]
- [3] Gervain J, Simon G Jr, Papp I, et al. Analysing the type and subtype of hepatitis virus C of chronic viral hepatitis patients in Hungary. [A magyarországi krónikus C vírushepatitises betegek vírustípus- és szubtípus-meghatározása.] *Orv Hetil.* 2001; 142: 1315–1319. [Hungarian]
- [4] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584–2593.
- [5] European Medicines Agency. Pegasys. Instructions for use. [Pegasys. Alkalmazási előírás.] 18/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf [Hungarian]
- [6] European Medicines Agency. PegIntron. Instructions for use. [PegIntron alkalmazási előírás.] 23/08/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf [Hungarian]
- [7] National Institute of Pharmacy and Nutrition. Copegus. Instructions for use. [Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Copegus alkalmazási előírás.] 12/02/2015. https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000021420_20150212104652.doc [Hungarian]
- [8] National Institute of Pharmacy and Nutrition. Moderiba. Instructions for use. [Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Moderiba alkalmazási előírás.] 03/12/2015. https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000082001_20151203153744.doc [Hungarian]
- [9] European Medicines Agency. Rebetol. Instructions for use. [Rebetol alkalmazási előírás.] 29/03/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf [Hungarian]
- [10] European Medicines Agency. Ribavirin Teva Pharma B.V. Instructions for use. [Ribavirin Teva Pharma B. V. alkalmazási előírás.] 28/11/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf [Hungarian]
- [11] European Medicines Agency. Olysio. Instructions for use. [Olysio. Alkalmazási előírás.] 22/08/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf [Hungarian]
- [12] European Medicines Agency. Daklinza. Instructions for use. [Daklinza. Alkalmazási előírás.] 15/03/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf [Hungarian]
- [13] European Medicines Agency. Epclusa. Instructions for use. [Epclusa alkalmazási előírás.] 21/06/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf [Hungarian]
- [14] European Medicines Agency. Exviera. Instructions for use. [Exviera. Alkalmazási előírás.] 17/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf [Hungarian]
- [15] European Medicines Agency. Harvoni. Instructions for use. [Harvoni. Alkalmazási előírás.] 05/09/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf [Hungarian]
- [16] European Medicines Agency. Maviret. Instructions for use. [Maviret. Alkalmazási előírás.] 17/08/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf [Hungarian]
- [17] European Medicines Agency. Sovaldi. Instructions for use. [Sovaldi. Alkalmazási előírás.] 18/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf [Hungarian]
- [18] European Medicines Agency. Viekirax. Instructions for use. [Viekirax. Alkalmazási előírás.] 16/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf [Hungarian]
- [19] European Medicines Agency. Vosevi. Instructions for use. [Vosevi. Alkalmazási előírás.] 22/09/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf [Hungarian]
- [20] European Medicines Agency. Zepatier. Instructions for use. [Zepatier. Alkalmazási előírás.] 17/05/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf [Hungarian]
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>
- [22] The American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://hcvguidelines.org>
- [23] World Health Organisation. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1
- [24] Makara M, Horváth G, Szalay F, et al. Organizational characteristics of treatment for chronic hepatitis in Hungary: Hepatitis Registry and Priority Index. [A krónikus vírushepatitises hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1151–1155. [Hungarian]
- [25] Hunyady B, Gerlei Z, Gervain J, et al. Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016. [A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2016. október 15-től.] *Orv Hetil.* 2017; 158(Suppl. 1): 3–22. [Hungarian]
- [26] Ministry of Human Resources. Financing procedure for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement 5 to decree 38/2015 (VIII. 17.) of EMMI and Supplement 17 of decree 31/2010 of EüM. (V. 13.). [Emberi Erőforrások Minisztériuma. A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 5. melléklet a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelethez és 17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez. Magyar Közlöny 2015; (117): 18862–18894. www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDE/hiteles/MK15117.pdf [Hungarian]

- [27] Hunyady B, Gervain J, Gógl Á, et al. National strategy to prepare eradication of hepatitis C virus infection in Hungary. [Nemzeti program a hepatitis C vírus fertőzés magyarországi felszámolásának előkészítésére.] MedicalOnline, 2015. november 06. http://www.medicalonline.hu/cikk/nemzeti_program_a_hepatitis_c_virus_fertozes_magyarorszagi_felszamolasanak_elokeszitesere. [Hungarian]
- [28] Horváth G. New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. [A májfibrosis meghatározásának új, noninvaszív módszere: transziens elasztográfia (FibroScan).] Orv Hetil. 2011; 152: 860–865. [Hungarian]
- [29] Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. World J Gastroenterol. 2014; 20: 4787–4796.
- [30] Dietrich CF, Dong Y. Shear wave elastography with a new reliability indicator. J Ultrason. 2016; 16: 281–287.
- [31] Xie Q, Zhou X, Huang P, et al. The performance of Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. PLoS ONE 2014; 9: e92772.
- [32] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. ASL–EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012; 56: 908–943.
- [33] Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8: 212–223.
- [34] Hinrichsen H, Wedemeyer H, Christensen S, et al. Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/r with dasabuvir and/or ribavirin in the German hepatitis C registry. ILC, 2016, GS07. J Hepatol. 2016; 64(Suppl 2): S159.
- [35] Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44: 946–956.
- [36] Hunyady B, Abonyi M, Gervain J, et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin (3DAA + RBV) treatment of hepatitis C (HCV) genotype 1 (GT1) infected patients after failure to previous first generation protease-inhibitor (PI) therapy. Interim analysis. ILC, 2016, SAT-120. J Hepatol. 2016; 64(Suppl 2): S750.
- [37] Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatitis C genotype 1 viral infection. CROI 2014, Boston, 03 March 2014. Abstract 28LB.
- [38] Hezode C, Almasio P, Bourgeois S, et al. Efficacy and tolerability of simeprevir and daclatasvir for 12 or 24 weeks in HCV genotype 1b-infected, treatment-naïve patients with advanced fibrosis or compensated cirrhosis. ILC, 2016, SAT-130. J Hepatol. 2016; 64(Suppl. 2): S754.
- [39] Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naïve, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: Interim results of the STREAGER study. The Liver Meeting. Hepatology 2017; 66(S1): LB5.
- [40] de Ledinghen V, Laforest C, Hezode C, et al. Retreatment with sofosbuvir + grazoprevir + elbasvir + ribavirin of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 with RASs at failure of a sofosbuvir + ledipasvir or + daclatasvir or + simeprevir regimen. AASLD 2016, Abstract LB18.
- [41] Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. Hepatology 2017; 65: 439–450.
- [42] Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A containing DAA regimens: results of the GS-US-342-1553 study. ILC, 2016, PS024. J Hepatol. 2016; 64 (Suppl 2): S147–S148.
- [43] Lawitz E, Flamm S, Yang JC, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. ILC, 2015, O005. J Hepatol. 2015; 62(Suppl. 2): S192.
- [44] Wilson EM, Kattakuzhy S, Sidharthan S, et al. Successful retreatment of chronic HCV genotype-1 infection with ledipasvir and sofosbuvir after initial short course therapy with direct-acting antiviral regimens. Clin Infect Dis. 2016; 62: 280–288.
- [45] Horváth G, Gerlei Z, Gervain J, et al. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017. [A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2017. szeptember 22-től.] Orv Hetil. 2018; 159(Suppl 1): 24–37. [Hungarian]
- [46] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. June 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>

(Hunyady Béla dr.,
Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32., 7400
e-mail: bhunyady@yahoo.com)